Gap Analysis Penanganan dan Tindakan Hasil Uji di Luar *Trend (Out of Trend)* pada Salah Satu Industri Farmasi X di Bandung Jawa Barat

Muh. Ilham*[1], Dolih Gozali[2]
Universitas Padjadjaran[1,2]
*e-mail: Ilhammanika04@gmail.com

ABSTRAK

Out of Trend (OOT) merupakan kondisi ketika hasil pengujian masih memenuhi spesifikasi, tetapi menunjukkan penyimpangan terhadap pola historis sehingga memerlukan investigasi untuk mencegah berkembang menjadi *Out of Specification* (OOS). Penelitian ini bertujuan mengevaluasi kesesuaian implementasi penanganan dan tindak lanjut OOT di Industri Farmasi X terhadap persyaratan CPOB 2024, ICH Q1E, dan ICH Q9. Penelitian menggunakan metode deskriptif evaluatif dengan pendekatan *gap analysis* melalui perbandingan antara prosedur yang diterapkan perusahaan dengan persyaratan regulatori dan pedoman internasional. Hasil analisis menunjukkan bahwa Industri Farmasi X telah memiliki prosedur tetap mengenai analisis tren dan penyelidikan hasil uji OOT sebagai bagian dari sistem pemastian mutu. Namun, masih ditemukan beberapa peluang penyempurnaan, antara lain belum dijelaskannya mekanisme penanganan hasil OOT secara rinci, belum ditetapkannya jumlah minimal data untuk analisis tren, belum dicantumkannya perangkat lunak analisis statistik, penggunaan parameter interpretasi yang masih terbatas pada 2 sigma, belum diaturnya mekanisme *retesting*, penyajian hasil analisis dalam bentuk tabel, grafik, dan narasi, serta belum dijelaskannya tahapan identifikasi akar penyebab dan tindakan korektif. Secara umum, sistem yang diterapkan telah memenuhi sebagian besar persyaratan dasar, namun penyempurnaan terhadap isi prosedur diperlukan untuk meningkatkan efektivitas investigasi, konsistensi analisis tren, penerapan *Quality Risk Management*, serta kesesuaian terhadap CPOB 2024, ICH Q1E, dan ICH Q9 dalam mendukung pemastian mutu dan keselamatan pasien. Melalui penelitian ini, diharapkan dapat digunakan sebagai rujukan terkait evaluasi kesesuaian sistem pengendalian perubahan di Indsutri Farmasi Indonesia.

Kata kunci : *Out of Trend; Gap Analysis; CPOB 2024; ICH Q1E; ICH Q9; Quality Risk Management.*

ABSTRACT

Out of Trend (OOT) is a condition where test results still meet specifications, but show deviations from historical patterns that require investigation to prevent the development of Out of Specification (OOS). This study aims to evaluate the suitability of the implementation of OOT handling and follow-up in Pharmaceutical Industry X to the requirements of GMP 2024, ICH Q1E, and ICH Q9. The study used a descriptive evaluative method with a gap analysis approach through a comparison between the procedures implemented by the company with regulatory requirements and international guidelines. The analysis results show that Pharmaceutical Industry X has established procedures for trend analysis and investigation of OOT test results as part of the quality assurance system. However, several opportunities for improvement were found, including the lack of a detailed explanation of the OOT result handling mechanism, the lack of a minimum amount of data for trend analysis, the lack of inclusion of statistical analysis software, the use of interpretation parameters that are still limited to 2 sigma, the lack of regulation of the retesting mechanism, the presentation of analysis results in the form of tables, graphs, and narratives, and the lack of explanation of the stages of root cause identification and corrective actions. In general, the implemented system has met most of the basic requirements, but improvements to the content of the procedures are needed to improve the effectiveness of investigations, consistency of trend analysis, implementation of Quality Risk Management, and compliance with GMP 2024, ICH Q1E, and ICH Q9 in supporting quality assurance and patient safety. This study is expected to be used as a reference regarding the evaluation of the suitability of the change control system in the Indonesian Pharmaceutical Industry.

Keywords **:** *Out of Trend; Gap Analysis; CPOB 2024; ICH Q1E; ICH Q9; Quality Risk Management.*

PENDAHULUAN

Industri Farmasi adalah perusahaan berbentuk badan hukum yang memiliki izin untuk melakukan kegiatan produksi serta penyaluran obat dan bahan obat, termasuk Narkotika (KEMENTRIAN KESEHATAN RI, 2022). Pemastian stabilitas dan konsistensi kualitas produk farmasi sangat penting untuk perlindungan kesehatan masyarakat, karena penyimpangan yang tidak terdeteksi pada tahap produksi dapat mengakibatkan obat-obatan yang tidak memenuhi standar dapat sampai dan dikonsumsi oleh pasien (Mkpa & Ahmed, 2026).

Pengolaan hasil uji *Out Of Trend* (OOT) adalah salah satu fokus utama untuk mematikan konsistensi kualitas produk farmasi, kepatuhan terhadap regulasi dan keamanan serta efikasi produk yang dihasilkan. Hasil OOT mengacu pada setiap hasil uji yang berada di luar batas tren yang ditentukan berdasarkan pengamatan hasil uji dalam bentuk tren historis internal. Hasil tersebut dapat menjelaskan terkait keandalan proses manufaktur dan keseragaman kualitas produk industri farmasi (Madhukar Binnar et al., 2025).

Hasil OOT merupakan tantangan signifikan dalam industri farmasi yang memerlukan investigasi menyeluruh untuk memastikan kualitas produk, kepatuhan terhadap peraturan, dan keselamatan pasien. Berbeda dengan hasil *Out Of Specification* (OOS), hasil OOT terjadi ketika hasil uji produk atau bahan baku masih berada di dalam spesifiksasi penerimaan yang ditentukan, namun menunjukkan pola atau tren yang menyimpang dari data historis. Investigasi terhadap hasil tersebut sangat penting untuk mengidentifikasi akar penyebab pergeseran data secara dini, mencegah potensi kegagalan produk di masa depan, dan memastikan konsistensi proses manufaktur jangka panjang. Meskipun produk belum dinyatakan tidak memenuhi syarat, badan pengatur internasional seperti ICH tetap menekankan pentingnya pemantauan tren melalui pedoman yang menuntut investigasi sistematis terhadap proses laboratorium dan manufaktur. Manajemen OOT yang efektif melibatkan dokumentasi terperinci, kolaborasi lintas departemen, pelatihan staf, dan tindakan korektif serta preventif (CAPA) yang proaktif untuk meningkatkan kualitas produk dan kepatuhan regulasi sangat diperlukan (Sawant, 2024).

Gap analysis adalah metode yang dilakukan untuk mengidentifikasi kesenjangan antara kondisi aktual dengan kondisi ideal dengan berbagai metodeb yang bertujuan untuk mendorong pengadaan yang lebih berkelanjutan dan selaras. (Nur Ilma & Rarasati, 2025).

Penanganan dan tindak lanjut OOT perlu dievaluasi secara berkala untuk memastikan kesesuaiannya dengan perkembangan regulasi dan pedoman yang berlaku serta mendukung efektivitas sistem mutu. Industri Farmasi X di Bandung, Jawa Barat, telah mengimplementasikan sistem penanganan dan tindak lanjut OOT sebagai bagian dari pengendalian mutu dan pencegahan penyimpangan. Meskipun demikian, evaluasi secara sistematis terhadap kesesuaian implementasi OOT dengan persyaratan regulatori dan pedoman internasional belum dilakukan secara menyeluruh. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kesesuaian implementasi penanganan dan tindak lanjut OOT di Industri Farmasi X terhadap persyaratan CPOB Bab 5 butir 5.187 dan Bab 7 butir 7.7–7.10, serta ICH Q9 poin 11.7 dan ICH Q1E poin 2.2. Analisis dilakukan untuk mengidentifikasi kesenjangan implementasi, menentukan area yang memerlukan perbaikan, serta menyusun rekomendasi berbasis literatur guna memperkuat sistem penanganan dan tindak lanjut OOT. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi bagi praktisi penjaminan mutu di industri farmasi Indonesia dalam mengevaluasi dan menyempurnakan sistem pengelolaan OOT agar tetap selaras dengan persyaratan regulatori dan praktik mutu terkini.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode atau desain deskriptif evaluatif dengan pendekatan *gap analysis.* Hal ini dilakukan dengan membandingkan kondisi aktual implementasi penanganan dan tindakan OOT di Industri Farmasi X dengan persyaratan yang ditetapkan dalam CPOB, ICH Q9 dan ICH Q1E sebagai dasar pedoman yang harus dipenuhi suatu industri farmasi dalam menerapkan suatu sistem penanganan dan tindakan OOT yang terstruktur dan terkendali.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penilaian terhadap penerapan sistem pengendalian perubahan di Industri Farmasi X dilakukan dengan mangacu pada pedoman CPOB 2024, ICH Q9 dan ICH Q1E. Analsis yang dilakukan difokusikan pada

pemenuhan aspek operasional dan dokumentasi yang mendukung efektivitas penanganan dan tindakan OOT. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat beberapa ketidaksesuaian implementasi penanganan dan tindakan OOT, sehingga diperlukan perbaikan lebih lanjut terhadapt hal tersebut. Hasil analisis tersebut disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Gap Analysis Penanganan dan Tindakan Hasil Uji di Luar Trend (*Out of Trend*) pada Salah Satu Industri Farmasi X di Bandung Jawa Barat, terhadap Pedoman CPOB, ICH Q1E, dan ICH Q9.

No	Parameter	Kesesuaian
	CPOB 2024	
5.187-a	Semua kegiatan yang terkait dengan pembuatan termasuk pengawasan mutu/pengujian produk Obat telah dilakukan sesuai dengan prinsip dan standar CPOB	Sesuai: Belum sepenuhnya. Industri Farmasi X telah memiliki Protap Analisis Tren, namun dokumen tersebut belum menjelaskan secara rinci mekanisme penanganan dan tindakan yang harus dilakukan terhadap hasil pengujian yang teridentifikasi berada di luar tren (*Out of Trend/OOT*).
7.7-b	prosedur yang menjelaskan cara pengambilan sampel, pengujian, catatan (termasuk lembar kerja pengujian/analisis dan/atau buku catatan laboratorium), terdokumentasi dan terverifikasi;	Belum sesuai: Protap Analisis Tren di Industri Farmasi X belum menguraikan secara rinci persyaratan minimal jumlah data yang digunakan dalam analisis tren. Selain itu, prosedur belum menjelaskan perangkat lunak atau aplikasi yang digunakan untuk melakukan analisis statistik, serta interpretasi hasil standar deviasi masih terbatas pada satu parameter sehingga belum menggambarkan kriteria evaluasi tren secara komprehensif.
7.7-d	prosedur penyelidikan terhadap Hasil Uji di Luar Spesifikasi (HULS) dan Hasil Uji di Luar Tren (HULT)	Sesuai: Telah tersedia prosedur tetap yang menjelaskan tentang penyelidikan Hasil Uji di Luar Tren di Industri Farmasi X.
7.10	Untuk beberapa jenis data (misal hasil uji analisis, hasil nyata, pemantauan lingkungan) seharusnya didokumentasikan sedemikian rupa untuk memungkinkan pelaksanaan evaluasi tren. HULT atau HULS seharusnya ditangani dan diselidiki.	Belum sesuai: Protap penyelidikan hasil uji di luar tren (*Out of Trend/OOT*) masih memerlukan penyempurnaan, khususnya terkait prosedur penanganan dan evaluasi hasil uji di luar tren, kriteria interpretasi hasil yang saat ini hanya menggunakan parameter 2 sigma, serta ketentuan mengenai pelaksanaan pengujian ulang (*retesting*) terhadap hasil uji yang teridentifikasi sebagai *Out of Trend*.
	ICH Q1E	
2.2	Data Presentation: Data untuk semua atribut harus disajikan dalam format yang sesuai (misalnya, tabel, grafik, naratif) dan evaluasi data tersebut harus disertakan dalam aplikasi. Nilai atribut kuantitatif pada semua titik waktu harus dilaporkan sebagaimana diukur (misalnya, kadar sebagai persentase dari klaim label). Jika analisis statistik dilakukan, prosedur yang digunakan dan asumsi yang mendasari model harus dinyatakan dan dibenarkan. Ringkasan tabel hasil analisis statistik dan/atau presentasi grafis data jangka panjang harus disertakan.	Belum sesuai: Protap belum menguraikan ketentuan penyajian hasil analisis dalam bentuk tabel, grafik, serta penjelasan naratif untuk mendukung interpretasi dan evaluasi data. (International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use Ich Harmonised Tripartite Guideline Evaluation For Stability Data Q1E, 2003)
	ICH Q9	
11.7	Out of Specification result: Untuk mengidentifikasi potensi penyebab utama dan tindakan korektif selama investigasi hasil di luar spesifikasi.	Belum sesuai: Protap belum menguraikan secara rinci tahapan identifikasi penyebab dan pelaksanaan tindakan korektif (*corrective actions*) yang dilakukan selama proses investigasi hasil uji di luar tren (*Out of Trend/OOT*).

Berdasarkan hasil *gap analysis* terhadap Prosedur Tetap (Protap) Analisis Tren dan Protap Penyelidikan Hasil Uji di Luar Tren (*Out of Trend/OOT*) di Industri Farmasi X, diperoleh bahwa perusahaan telah memiliki dokumen prosedur yang mengatur pelaksanaan analisis tren dan investigasi hasil uji di luar tren. Keberadaan kedua prosedur tersebut menunjukkan bahwa Industri Farmasi X telah menerapkan sebagian persyaratan sistem mutu sesuai dengan CPOB 2024, khususnya terkait dokumentasi prosedur analisis tren dan penyelidikan hasil uji di luar tren. Namun demikian, masih ditemukan beberapa

kesenjangan terhadap persyaratan yang tercantum dalam CPOB 2024, ICH Q1E, dan ICH Q9 yang memerlukan penyempurnaan.

Keberadaan titik data *Out of Trend (OOT)* dalam proses produksi farmasi dapat mengganggu interpretasi analisis tren karena menunjukkan adanya pergeseran dari pola data historis. Apabila titik OOT tidak terdeteksi sejak dini, kondisi tersebut dapat berkembang menjadi *Out of Specification (OOS)*, yang berpotensi menyebabkan produk obat dengan mutu yang tidak memenuhi spesifikasi tetap beredar di pasaran dan digunakan oleh pasien (Mihalovits & Kemény, 2020).

Berdasarkan CPOB 2024 butir 5.187(a), seluruh kegiatan yang berkaitan dengan pembuatan obat, termasuk pengawasan mutu dan pengujian produk, harus dilaksanakan sesuai dengan prinsip CPOB. Industri Farmasi X telah memiliki Protap Analisis Tren sebagai pedoman pelaksanaan evaluasi data pengujian. Hal ini menunjukkan adanya komitmen perusahaan dalam menerapkan sistem pemantauan mutu secara berkelanjutan. Meskipun demikian, prosedur tersebut masih memiliki ruang untuk dikembangkan, khususnya dalam memberikan penjelasan yang lebih rinci mengenai mekanisme penanganan dan tindak lanjut terhadap hasil pengujian yang menunjukkan kondisi *Out of Trend (OOT)* sehingga pelaksanaan investigasi dapat dilakukan secara lebih seragam oleh seluruh personel.

Sejalan dengan penerapan manajemen mutu di industri farmasi, analisis tren menjadi salah satu upaya untuk memantau konsistensi mutu produk dan mendeteksi penyimpangan sejak dini. Salah satu penyimpangan yang perlu diidentifikasi adalah *Out of Trend* (OOT), karena dapat menjadi indikasi awal adanya perubahan proses sebelum berkembang menjadi *Out of Specification* (OOS) (Dwi Aulia et al., 2026).

Pada CPOB 2024 butir 7.7(b), prosedur pengujian diharapkan terdokumentasi secara lengkap dan dapat diverifikasi. Protap Analisis Tren di Industri Farmasi X telah memberikan dasar pelaksanaan analisis tren, namun masih terdapat peluang untuk melengkapi dokumen dengan ketentuan mengenai jumlah minimal data yang digunakan, perangkat lunak atau aplikasi statistik yang digunakan dalam analisis, serta kriteria interpretasi hasil yang lebih komprehensif. Penambahan informasi tersebut diharapkan dapat meningkatkan konsistensi pelaksanaan analisis dan mempermudah proses verifikasi hasil.

Menurut Arditta et al. (2018), analisis tren sebaiknya menggunakan minimal 20 titik data agar hasil analisis memiliki tingkat validitas yang lebih baik dan dapat meminimalkan terjadinya galat. Penggunaan jumlah data yang lebih sedikit, seperti 3, 4, atau 5 titik data, berpotensi menghasilkan analisis *Out of Trend (OOT)* yang tidak mampu mengidentifikasi adanya penyimpangan karena data yang tersedia belum cukup untuk membentuk pola atau tren sebagai dasar perbandingan. Dengan jumlah data yang memadai, hasil analisis akan lebih representatif terhadap populasi sampel yang dievaluasi sehingga dapat mendukung pemantauan dan penjaminan mutu produk farmasi secara lebih andal. (Yao et al., 2026).

Hasil evaluasi terhadap CPOB 2024 butir 7.7(d) menunjukkan bahwa Industri Farmasi X telah memenuhi persyaratan terkait ketersediaan prosedur penyelidikan hasil uji di luar tren (*Out of Trend/OOT*). Keberadaan prosedur ini menunjukkan bahwa perusahaan telah memiliki mekanisme terdokumentasi dalam menangani hasil pengujian yang memerlukan investigasi. Kondisi tersebut merupakan salah satu bentuk implementasi sistem mutu yang mendukung pengendalian kualitas produk.

Perkembangan industri farmasi menunjukkan bahwa pemastian mutu tidak lagi hanya berfokus pada pengujian produk akhir (Duarte et al., 2025), tetapi juga pada pemanfaatan teknologi untuk memantau dan mengendalikan kualitas proses secara berkelanjutan memungkinkan identifikasi dini terhadap perubahan atau penyimpangan data proses, sehingga mendukung pengambilan keputusan yang lebih akurat dalam menjaga konsistensi mutu produk (Zhu, 2025).

Selanjutnya, berdasarkan CPOB 2024 butir 7.10, hasil *gap analysis* menunjukkan bahwa mekanisme penyelidikan hasil OOT telah tersedia dalam prosedur perusahaan. Namun demikian, masih terdapat peluang penyempurnaan, terutama dalam penambahan ketentuan mengenai prosedur evaluasi hasil OOT, penggunaan parameter interpretasi yang lebih komprehensif selain 2 sigma, serta mekanisme pelaksanaan pengujian ulang (*retesting*) apabila diperlukan. Penyempurnaan tersebut diharapkan dapat memperkuat proses investigasi sehingga setiap penyimpangan dapat dievaluasi secara lebih sistematis dan terdokumentasi.

Selanjutnya, berdasarkan CPOB 2024 butir 7.10, hasil *gap analysis* menunjukkan bahwa mekanisme penyelidikan hasil *Out of Trend* (OOT) telah tersedia dalam prosedur perusahaan. Namun demikian, masih

terdapat peluang penyempurnaan, terutama dalam penambahan ketentuan mengenai prosedur evaluasi hasil OOT, penggunaan parameter interpretasi yang lebih komprehensif selain 2 sigma, serta mekanisme pelaksanaan pengujian ulang (*retesting*) apabila diperlukan.

Pemanfaatan pendekatan analisis statistik berbasis data historis, *seperti Relative Standard Deviation* (RSD), *control chart*, dan *Process Performance Index* (PPI), dapat menjadi pendukung dalam proses evaluasi hasil pengujian (Liu et al., 2025). Pendekatan tersebut memungkinkan penilaian konsistensi mutu secara lebih objektif, mendukung pengambilan keputusan berbasis risiko (*risk-based decision making*), serta mengoptimalkan proses pengendalian mutu tanpa mengurangi kepatuhan terhadap prinsip *Good Manufacturing Practices* (GMP) (Ramadhan & Zai, 2026).

Berdasarkan ICH Q1E bagian 2.2 (Data Presentation), penyajian hasil analisis sebaiknya didukung oleh tabel, grafik, dan uraian naratif yang disertai metode statistik yang digunakan. Protap Analisis Tren di Industri Farmasi X telah mengatur pelaksanaan analisis tren, namun penyajian hasil analisis masih berpotensi untuk dilengkapi dengan ketentuan mengenai format penyajian data serta metode statistik yang digunakan. Penambahan aspek tersebut diharapkan dapat meningkatkan kemudahan interpretasi data, memperkuat dokumentasi hasil analisis, serta mendukung pengambilan keputusan berdasarkan data (*data-driven decision making*).

Mengacu pada ICH Q9 mengenai *Quality Risk Management*, investigasi terhadap hasil OOT maupun OOS idealnya mencakup identifikasi akar penyebab (*root cause analysis*) dan penetapan tindakan korektif (*corrective actions*). Hasil evaluasi menunjukkan bahwa Protap penyelidikan OOT telah menjadi dasar pelaksanaan investigasi di Industri Farmasi X. Ke depan, prosedur tersebut masih dapat dikembangkan dengan menambahkan tahapan identifikasi penyebab dan penetapan tindakan korektif secara lebih rinci sehingga proses investigasi tidak hanya berfokus pada konfirmasi hasil pengujian, tetapi juga mendukung upaya pencegahan terulangnya penyimpangan yang serupa.

Penerapan *Quality Risk Management* (QRM) merupakan salah satu pendekatan penting dalam sistem pemastian mutu farmasi untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, mengendalikan, serta mengomunikasikan risiko yang dapat memengaruhi mutu produk selama siklus hidupnya. Dalam konteks pengawasan mutu, hasil *Out of Trend* (OOT) perlu dipandang sebagai sinyal awal yang berpotensi mengindikasikan perubahan pada proses, metode analisis, atau karakteristik produk, meskipun hasil pengujian masih berada dalam batas spesifikasi. Apabila kondisi tersebut tidak diidentifikasi dan diinvestigasi secara memadai, terdapat kemungkinan berkembang menjadi *Out of Specification (*OOS*)* yang dapat berdampak pada mutu, keamanan, dan efektivitas produk obat (Trevett et al., 2026). Oleh karena itu, penerapan prinsip QRM melalui investigasi yang sistematis, identifikasi akar penyebab (*root cause analysis*), serta penetapan tindakan korektif dan pencegahan (*Corrective and Preventive Actions/CAPA*) menjadi langkah penting untuk meminimalkan risiko terdistribusinya produk yang tidak memenuhi persyaratan mutu, sehingga keamanan pasien tetap terjamin (European Medicines Agency, 2015).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil *gap analysis*, dapat disimpulkan bahwa Industri Farmasi X telah memiliki Prosedur Tetap (Protap) Analisis Tren dan Protap Penyelidikan Hasil Uji di Luar Tren (*Out of Trend/OOT*) sebagai bagian dari implementasi sistem pemastian mutu. Keberadaan kedua prosedur tersebut menunjukkan bahwa perusahaan telah mengakomodasi sebagian besar persyaratan dasar yang ditetapkan dalam CPOB 2024, khususnya terkait dokumentasi analisis tren dan investigasi hasil uji OOT.

Namun demikian, masih terdapat beberapa aspek yang berpotensi untuk disempurnakan agar implementasi prosedur semakin selaras dengan CPOB 2024, ICH Q1E, dan ICH Q9. Aspek tersebut meliputi penetapan jumlah minimal data untuk analisis tren, penggunaan metode dan perangkat lunak statistik yang terdokumentasi, penyajian hasil analisis dalam bentuk tabel, grafik, dan narasi, pengembangan kriteria interpretasi hasil selain parameter 2 sigma, mekanisme *retesting*, serta penambahan tahapan *root cause analysis* dan tindakan korektif (*corrective actions*) dalam investigasi OOT. Penyempurnaan tersebut diharapkan dapat meningkatkan efektivitas analisis tren, mendukung penerapan *Quality Risk Management* secara lebih optimal, serta memperkuat sistem pemastian mutu untuk menjaga konsistensi mutu produk, kepatuhan regulatori, dan keselamatan pasien.

DAFTAR PUSTAKA

Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2024). *Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 7 Tahun 2024 Tentang Standar Cara Pembuatan Obat Yang Baik*.

Duarte, J. G., Duarte, M. G., Piedade, A. P., & Mascarenhas-Melo, F. (2025). Rethinking Pharmaceutical Industry with Quality by Design: Application in Research, Development, Manufacturing, and Quality Assurance. In *AAPS Journal* (Vol. 27, Number 4). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. https://doi.org/10.1208/s12248-025-01079-w

Dwi Aulia, R., Agusti Maharcania, R., Tri Respati Ningrum, R., Nurdiana Putri, D., & Aditia Wardhana, M. (2026). *Manajemen Mutu Farmasi Pharmaceutical Quality Management*.

European Medicines Agency. (2015). *ICH guideline Q9 on quality risk management*. www.ema.europa.eu/contact

International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use Ich Harmonised Tripartite Guideline Evaluation For Stability Data Q1E. (2003).

Kementrian Kesehatan RI. (2022). *Tata Cara Penyelenggaraan Produksi Produksi Dan/Atau Penggunaan Narkotika Untuk Kepentingan Pengembangan Ilmu Pengetahuan Dan Teknologi*.

Liu, X., Sun, H., Hou, X., Sun, J., Tang, M., Zhang, Y. B., Zhang, Y., Sun, W., Liu, C., Zhao, Y., Chen, L., Luo, J., Du, X., Liu, X., Qi, Y., Huang, M., Zhu, W., Hu, W., Ji, J., … Gao, Y. (2025). Standard operating procedure combined with comprehensive quality control system for multiple LC-MS platforms urinary proteomics. *Nature Communications* , *16*(1). https://doi.org/10.1038/s41467-025-56337-4

Madhukar Binnar, Y., Bhalla, V., & Tiwari, S. (2025). Yogesh Madhukar Binnar et al. Current Practices for Out of Specification in Indian Pharma Current Practices for Out of Specification in Indian Pharma. In *International Journal of Medical and Pharmaceutical Research* (Vol. 6, Number 6). https://ijmpr.in/

Mihalovits, M., & Kemény, S. (2020). Regression control chart with unknown parameters for detection of out-of-trend results in pharmaceutical on-going stability studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *188*, 113375. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113375

Mkpa, B. O., & Ahmed, F. A. (2026). Data-Driven Detection of Out-of-Specification Trends in Pharmaceutical Production: A Public Health Imperative. *American Journal of Scholarly Research and Innovation*, *05*(01), 198–238. https://doi.org/10.63125/ng0x8j42

Nur Ilma, R., & Rarasati, A. D. (2025). *Strategi Meningkatkan Tingkat Kematangan Pengadaan Berbasis Keberlanjutan Menggunakan Sustainable Procurement Maturity Model Untuk Meningkatkan Kinerja Proses Pengadaan Barang dan Jasa di PT United Tractors TBK*. *10*(12).

Ramadhan, M. B., & Zai, K. (2026). Data-Driven Benchmarking of Raw Material Quality for Risk-Based QC Optimization in Pharmaceutical Manufacturing. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, *21*(5), 496. https://doi.org/10.1007/s12247-026-10719-3

Sawant, A. (2024). 725 |Review International Journal Of Pharmaceutical Sciences 711 | P a g e. *Int. J. of Pharm. Sci*, *2*(11), 711. https://doi.org/10.5281/zenodo.14170457

Trevett, K., Emerson, J., Walker, P., Ménard, T., Koukounari, M., Anderson, L., Barlow, H., & Bridges, J. (2026). Critical to Quality Assessment Methodology: An Adaptable Clinical Trial Risk Management and Quality Assurance Approach for Quality Functions in Pharmaceutical Companies, Developed by the Inter-Company IMPALA Consortium. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*. https://doi.org/10.1007/s43441-025-00892-x

Yao, L., Xie, R., & Liu, M. (2026). Effects of industry integration on pharmaceutical firm innovation: institutional investors' perspective. *Empirical Economics*, *70*(6). https://doi.org/10.1007/s00181-026-02941-2

Zhu, Z. (2025). Intelligent information management enables quality-by-design in pharmaceutical production. *Scientific Reports*, *15*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-025-27879-w